

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

***Studiu privind eficiența endoscopiei digestive
superioare în screeningul esofagului Barrett***

(REZUMAT)

Conducător de doctorat:
Prof. Univ. Dr. Paulina Lucia Ciurea

Student- doctorand:
Cătălin Adrian Petrișor

Cuvinte cheie

WLE – White Light Endoscopy – Endoscopie în lumină albă

NBI – Narrow Band Endoscopy – Endoscopie în bandă îngustă

AFI – Autofluorescence imaging – Endoscopie în autofluorescență

EB – Esofag Barrett

Screenig

BRGE – Boală de reflux gastroesofagian

TME – Trimodal imaging – Endoscopie trimodală

Adenocarcinom esofagian

Metaplazie esofagiană

Displazie esofagiană

CUPRINS

PREMISE	3
MATERIAL ȘI METODA	4
REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	5
ENDOSCOPIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ	6
ENDOSCOPIA CU AUTOFLUORESCENȚĂ.....	6
ENDOSCOPIA ÎN BANDĂ ÎNGUSTĂ	7
ENDOSCOPIA TRIMODALĂ.....	8

PREMISE

Adenocarcinomul asociat cu esofagul Barrett reprezintă cancerul cu cea mai rapidă dezvoltare la nivel mondial. Incidenta adenocarcinomului esofagian a cunoscut o creștere rapidă de-a lungul ultimilor două decade, cu o rată de creștere de aproximativ 350% la sexul masculin și rasa albă între anii 1974 și 1994. Rata actuală de creștere a incidenței adenocarcinomului esofagian o depășește pe cea a oricărei alte forme de cancer, incluzând melanoamele, limfoamele și cancerul pulmonar cu celule mici. La ora actuală este al treilea neoplasm digestiv ca frecvență și una din primele zece cauze de cancer în lume. În timpul aceleiași perioade, incidenta carcinomului scuamos al esofagului a scăzut. Deși în urma cu aproximativ 30 de ani adenocarcinomul esofagian avea o malignitate redusă, în prezent peste 5000 de cazuri noi sunt întâlnite numai în Marea Britanie. Motivul acestei schimbări rapide a epidemiologiei cancerului esofagian române încă o necunoscută.

Diagnosticul adenocarcinomului esofagian descrie un pronostic nefavorabil, dar strâns legat de stadiul tumorii. Identificarea cancerului într-un stadiu precoce permite o supraviețuire de 83-90% la 5 ani, în timp ce diagnosticul acestuia într-un stadiu tardiv este grevat de o supraviețuire de numai 10-15% la 5 ani. Esofagul Barrett este prezent ca leziune premalignă la majoritatea cazurilor de adenocarcinom esofagian. Studii prospective efectuate în anii 1990-1995 au demonstrat o incidentă crescută a adenocarcinomului esofagian la pacienții cu esofag Barrett.

Metaplazia Barrett este o condiție dobândită, cea mai frecventă cauză a acestuia fiind refluxul gastro-esofagian. Esofagul Barrett a fost întâlnit la 10-15% din pacienții examinați pentru boala de reflux gastro-esofagian. Astfel, refluxul gastro-esofagian reprezintă un factor de risc pentru adenocarcinomul esofagian. Durata și intensitatea simptomelor de reflux este direct proporțională cu apariția esofagului Barrett și a adenocarcinomului.

Data fiind lipsa de date referitoare la istoria naturala a esofagului Barrett, a ratelor de progresie spre cancer, a factorilor de risc implicați în patogeneza și transformarea maligna, nu exista un consens între gastroenterologi cu privire la momentul inițierii screeningului, asupra intervalelor optime de supraveghere odată stabilit diagnosticul de metaplazie Barrett precum și asupra managementului displaziei.

MATERIAL ȘI METODA

Studiul nostru s-a desfășurat în cadrul Universității de Medicină și Farmacie din Craiova, Departamentul de Gastroenterologie și Centrul de Cercetare în Gastroenterologie și Hepatologie din Craiova în perioada noiembrie 2007-iunie 2011. Am efectuat un studiu cu caracter prospectiv longitudinal observațional, pe un număr de 118 pacienți, cu simptomatologie tipică pentru esofagita de reflux, eligibili pentru a efectua endoscopie digestivă superioară necesară diagnosticului precoce al esofagului Barrett.

Studiul a cuprins două loturi de pacienți, un lot principal la care am testat capacitatea diferitelor tehnici imagistice (endoscopia în lumina albă, endoscopia cu autofluorescență și în banda îngustă) de a identifica leziunile epiteliale premaligne. Cel de-al doilea lot, un sublot al primului, a cuprins pacienți cu diagnostic confirmat prin examen histopatologic. Acesta a servit pentru identificarea capacității endoscopiei în lumină cu spectru de banda îngust (Narrow Band) de a caracteriza leziunile identificate anterior.

Criteriile de selecție a pacienților au constituit practic criteriile de screening ale esofagului Barrett recomandate de Societatea Americană de Endoscopie Gastroenterologică. Deși nu există un consens general valabil acceptat pentru screeningul pacienților, endoscopia se recomandă a fi efectuată pacienților de sex masculin, cu vârsta peste 50 de ani, cu episoade frecvente (câteva ori pe săptămână) de reflux esofagian, episoade nocturne, și boala de reflux esofagian cronică, cu durată de peste 5 ani. Pe baza acestor recomandări am decis ca în studiu să includem pacienți cu vârsta de peste 50 de ani, cu episoade de reflux gastroesofagian cu o vechime de peste 6 luni, episoade frecvente, peste 3/ săptămână și pacienți cu episoade nocturne.

Prelevarea biopsiilor s-a efectuat în timpul examinării în endoscopie digestivă clasică conform protocolului Seattle, cât și în timpul examinării în autofluorescență și în bandă îngustă din ariile etichetate drept suspecte. Pentru a compara acuratețea examenului endoscopic în lumina albă cu prelevare de biopsii aleatorii și tehnica NBI și AFI, prelevarea biopsiilor s-a efectuat țintit, din regiunile suspecte, cât și în mod aleator, din 2 în 2 cm în patru cadrane, la pacienții ce nu au prezentat displazie, respectiv din 1 în 1 cm la pacienții la care au fost identificate arii displazice. Toate biopsiile au fost prelevate utilizând o pensă standard pentru biopsie, fiind plasate ulterior în recipiente ce conțineau o soluție de formol 10%.

Sublotul a fost format din 46 de pacienți cu esofag Barrett confirmat histopatologic, subpopulație a lotului principal. Scopul examinării a constat în compararea acurateții tehnicilor imagistice moderne precum NBI în aprecierea prezenței leziunilor identificate anterior. La fel ca și în cazul lotului principal, examenul histopatologic al piesei de biopsie a reprezentat etalonul cu care au fost comparate rezultatele.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Vârsta medie a pacienților a fost 56 de ani (54,9757- 58,0000, 95% CI, $P < 0,0001$). Majoritatea pacienților au avut vârsta cuprinsă în intervalul 50-59 de ani (55 de reprezentanți), urmat de intervalul 60-69 de ani (37 reprezentanți). Din punctul de vedere al distribuției în funcție de sex, majoritatea covârșitoare a fost reprezentată de sexul masculin, la care frecvența este de peste 2 ori mai mare decât la femeii (82 de pacienți vs. 36).

Pacienții au fost examinați prin endoscopie clasică, în lumina albă, precum și în mod AFI și NBI. S-au obținut fragmente de biopsie ce au folosit la stabilirea diagnosticului. În urma examinării lotului s-a constatat lipsa leziunilor la un număr de 15 pacienți, leziuni de esofagită de reflux la un număr de 53 de pacienți, stenoze sau ulcere esofagiene la 2 pacienți. Esofagul Barrett a fost identificat la un număr de 46 de pacienți, ponderea acestora în lotul de studiu fiind de 44,92%. Cancer esofagian am identificat la 2 pacienți.

Simptomatologia înregistrată a avut un spectru larg, de la dureri retrosternale la odinofagie, pirozis, regurgitații acide și vărsături. Deși nu s-a înregistrat un simptom ce să se evidențieze clar, pirozismul și regurgitațiile acide au fost simptomele cele mai frecvent menționate. Statistic, pirozismul a fost prezent la majoritatea pacienților ($n=91,36\%$), urmat de regurgitațiile acide ($n=78,2\%$). Frecvența episoadelor simptomatice se corelează cu gradul evoluției leziunilor esofagiene. Prezența simptomatologiei cel puțin o dată pe săptămână se asociază cu un OR de 3,9900 (1,5307 - 10,4005) pentru apariția EB. În cazul pacienților ce acuză două sau mai multe episoade simptomatice pe săptămână se observă o creștere probabilității prezenței EB (OR = 5,6000 (1,7008 - 18,438)). Comparând probabilitatea existenței leziunilor de EB cu al ER, observăm că dacă în cazul pacienților cu maxim 1 episod pe săptămână riscul este similar la ambele categorii urmând ca la cei cu simptomatologie mai frecventă (peste 2 ori/săptămână) riscul apariției crește în favoarea primei categorii. Scorul simptomatic a fost similar la pacienții cu ER și cei cu EB, cu o valoare medie de pentru prima categorie și pentru cea de-a doua.

Sublotul pacienților cu esofag Barrett a fost compus din pacienți ce au prezentat leziuni confirmate, având un număr de 46 de reprezentanți. Vârsta medie a fost de 63 de ani, cu cea mai mică valoare de 43 de ani, iar cea mai mare valoare de 69 de ani. Majoritatea au avut vârsta cuprinsă în intervalul 61-70 de ani (25 pacienți), urmați de intervalul 51-60 de ani

(18 pacienți). Leziunile de EB au fost întâlnite în special la bărbați, cu un raport bărbați/femei de aproximativ 2:1 (69,07 vs. 30,43).

Din totalul pacienților identificați cu EB, EBSL a fost identificat la 21 de pacienți iar EBSS la 25 de pacienți. Majoritatea pacienților au prezentat EBSS, frecvența acestora fiind de 54% față de doar 46% în cazul EBSL.

Majoritatea pacienților ce au prezentat leziuni de esofag Barrett au fost pacienți supraponderali. Un număr de 40 de pacienți, reprezentând 87% din totalul lotului cu esofag Barrett, au avut un BMI de peste 30.

Un procent important au prezentat hernie hiatală. Din totalul pacienților confirmați ca prezentând leziuni de EB, la 62% s-a identificat prezența herniei hiatale.

Identificarea prezenței *Helicobacter pylori* a indicat o prezență net inferioară la pacienții cu EB.

ENDOSCOPIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ

Endoscopia digestivă superioară reprezintă metoda cea mai des utilizată și controversată, în conjuncție cu examenul histologic al piesei de biopsie, pentru diagnosticul esofagului Barrett. Acesta orientează examinatorul asupra zonelor ce necesită biopsie. Împreună cu examenul histologic al fragmentului biopsiat reprezintă metoda de aur pentru diagnosticul esofagului Barrett. Ghidurile de gastroenterologie recomandă utilizarea endoscopiei și a examenului histologic al fragmentului de biopsie prelevat direct de la nivelul leziunilor vizibile sau prin biopsii aleatorii în patru puncte cardinale la fiecare 2 cm. de segment Barrett conform protocolului Seattle.

În cazul endoscopiei digestive superioare clasice, analiza per leziune a indicat o sensibilitate și specificitate de 45,06% (40,48% - 49,71%), respectiv 54,86% (51,06% - 58,62%). Valoarea predictiv pozitivă și cea predictiv negativă calculate au avut o valoare de 40,31% (36,06% - 44,66%) și de 59,62% (55,69% - 63,47%). Analiza per pacient a indicat o valoare predictiv pozitivă de 60,78% (46,11% - 74,15%), respectiv o valoare predictiv negativă de 77,61% (65,77% - 86,89%). Endoscopia digestivă superioară clasică a avut o sensibilitate de 67,39% (51,98% - 80,46%) și o specificitate de 72,22% (60,41% - 82,13%). Limitarea majoră a acestei metode de examinare este reprezentată în principal de slaba acuratețe în identificarea stadiilor timpurii, precum și lipsa unui sistem de gradare a modificărilor vizuale identificate endoscopic.

ENDOSCOPIA CU AUTOFLUORESCENȚĂ

Endoscopia în mod autofluorescență se bazează pe principiul detecției autofluorescenței naturale a țesuturilor emisă de molecule endogene numite fluorofluori. Fluorofluorii includ fibrele de colagen, flavin și porfirine. Un fascicol luminos cu lungime de undă scurtă determină excitarea fluorofluorilor ce emit o undă luminoasă de lungime largă. Fluorescența diferă în funcție de concentrația și distribuția spațială a fluorofluorilor, statusul metabolic.

Endoscopia cu autofluorescență este utilizată în prezent pentru identificarea atât a leziunilor de esofag Barrett, precum și a adenocarcinomului esofagian și a leziunilor premaligne. Analiza per leziune a indicat, în consecință, o valoare predictiv pozitivă de 59,13% (54,69% - 63,45%), valoare predictiv negativă de 94,03% (90,83% - 96,36%), respectiv o sensibilitate 94,01% (90,80% - 96,35%) și specificitate de 59,21% (54,78% - 63,53%). Calculul statistic indică în cazul analizei per pacient o sensibilitate de 95,65% (85,16% - 99,47%) și o specificitate de 59,72% (47,50% - 71,12%) . Valoarea predictiv pozitivă, respectiv predictiv negativă a fost de 60,27% (48,14% - 71,55%) și de 95,56% (84,85% - 99,46%). Endoscopia în autofluorescență s-a dovedit a fi o metodă foarte sensibilă de detecție a leziunilor de tip Barrett (95,70%), detectând cu aproximativ 29% mai multe leziuni decât endoscopia clasică, în lumina alba. Principalul dezavantaj al examinării în autofluorescență este specificitatea redusă și consecutiv valoarea predictivă pozitivă scăzută, datorată numărului mare de rezultate fals pozitive, motiv pentru care aceasta metoda exploratorie prezintă o valoare limitată pentru practica clinică.

ENDOSCOPIA ÎN BANDĂ ÎNGUSTĂ

Endoscopia în bandă îngustă este o tehnică recent intrată în practică ce combină endoscopia de înaltă rezoluție cu tehnicile de contrast fără utilizarea agenților de contrast. A fost descrisă pentru prima dată în anul 2004. NBI se bazează pe principiul prin care lumina cu diverse lungimi de undă prezintă diferite grade de permeabilitate a mucoasei. Lumina albastră cu lungime de undă scurtă penetrează doar straturile superficiale, cea cu lungime de undă mare penetrând straturile profunde.

Primul aspect pe care l-am urmărit a fost capacitatea endoscopiei în mod NBI de a identifica leziunile de esofag Barrett. Analiza per leziune a indicat o sensibilitate de 58,68% (53,04% - 64,15%) și o specificitate de 94,65% (92,32% - 96,45%). Valoarea predictiv pozitivă și cea predictiv negativă s-au situat la valori de 87,32% (82,10% - 91,48%) și respectiv de 78,49% (75,01% - 81,69%). Analiza per pacient, ce a luat în considerare cea mai avansată leziune identificată la fiecare pacient a indicat valori de 86,96% (73,74% - 95,06%) pentru sensibilitate, de 98,59% (92,40% - 99,96%) pentru specificitate, cu valoarea predictiv pozitivă de 97,56% (87,14% - 99,94%) și negativă de 92,11% (83,60% - 97,05%). Am obținut o valoare predictiv pozitivă superioară endoscopiei în autofluorescență dar cu o valoare predictiv negativă inferioară. Astfel, deși specificitatea este superioară , sensibilitatea este inferioară în cazul endoscopiei în mod NBI față de examenul în AFI.

Principalul beneficiu în cazul explorării în narrow band cu magnificație este buna vizualizare a patternului mucosal și vascular. Valoarea acestei metode este redusă dacă ne referim strict la capacitatea de identificare a leziunilor suspecte. În schimb dacă ne referim la capacitatea de identificare a leziunilor valoarea crește exponențial.

Din cei 46 de pacienți diagnosticați în prealabil cu esofag Barrett, în cazul a 2 pacienți examenul NBI nu a putut fi realizat. Analiza per pacient a patternului vascular, a identificat prezența epitelului columnar la un număr de 10 pacienți (22,7%), a metaplaziei intestinale la

23 de pacienți (52,3%), displazia incipientă și cea de grad înalt la un număr de 8 (18,2%), respectiv 3 (6,8%) pacienți. În urma examenului în mod narrow-band, am identificat modificări de tip fagure la 6 pacienți (13,6%), ciorchine la 18 pacienți (40,9%), spiralat la 13 pacienți (29,5%), DNA-like și neregulat la 6 (13,6%), respectiv 1 pacient (2,3%). Se observă astfel, că majoritatea pacienților studiați au prezentat aspect de tip ciorchine urmat de aspectul de tip spiralat. S-a înregistrat o corelație între aspectul structurii vasculare descrise la examenul în mod NBI și stadiul evolutiv al afecțiunii. Deși nu există o corelație exactă între tipul histologic și aspect vascular, concluzia ce reiese este că stadiile avansate ale esofagului Barrett, stadiile displazice, pot fi sugerate de aspectul neregulat al vascularizației. În plus, chiar și stadiile inițiale pot fi relativ ușor identificate pe baza aspectului patternului vascular.

În urma analizei patternului mucosal a reieșit că majoritatea pacienților au prezentat un aspect de tip cerebriform – 12 pacienți (27,3%), urmat de cel de tip lung rectiliniu și vilos cu câte 8 pacienți fiecare (fiecare cu câte 25%). Restul pacienților au prezentat un aspect de tip neregulat, 7 pacienți (15,9%), respectiv rotund-ovalar, 3 pacienți (6,8%). Displazia incipientă a prezentat un pattern de tip cerebriform la 4 cazuri, urmat de cel neregulat cu 3 cazuri și cel vilos cu 1 reprezentant. Observăm în acest caz că pe măsură ce leziunile progresează aspectul patternului prezintă cu o frecvență crescută aspect de tip cerebriform sau neregulat. Pacienții cu displazie de grad înalt au prezentat un pattern de tip neregulat, respectiv cerebriform.

ENDOSCOPIA TRIMODALĂ

Explorarea trimodală, reprezintă cea mai modernă tehnică de investigație a leziunilor premaligne la nivelul tractului digestiv superior. Necesitatea introducerii acestora a rezultat din faptul că nu există până în prezent o metodă de investigație completă, care să prezinte atât o sensibilitate cât și o specificitate foarte mare. Această metodă constă într-o combinație a celor 3 metode, endoscopie în lumina clasică, autofluorescență și în banda îngustă, prezintă cea mai mare sensibilitate și specificitate. În acest sens utilizăm endoscopia digestivă superioară clasică și cea în autofluorescență pentru identificarea zonelor de tip "red flag", și cea în mod narrow-band pentru a caracteriza leziunile identificate, profitând de specificitatea înaltă a celei din urmă. Sensibilitatea și specificitatea explorării au avut valori de 95,65% (85,16% - 99,47%), respectiv 98,59% (92,40% - 99,96%). Valoarea predictivă pozitivă a fost de 97,78% (88,23% - 99,94%), cea negativă de 97,22% (90,32% - 99,66%). Se observa, astfel, ca explorarea trimodală combina avantajele fiecărei tehnici exploratorii. Are o sensibilitate crescută, grație endoscopiei în autofluorescență, metoda ce are o mare capacitate de detecție a ariilor de tip "red flag", suspecte, și o specificitate crescută, datorată explorării în banda îngustă, metoda cu o mare putere discriminatorie.

STUDY REGARDING THE EFFICIENCY OF ENDOSCOPIC SCREENING OF BARRETT ESOPHAGUS

PREMISES

Adenocarcinoma associated with Barrett's esophagus is the fastest growing cancer worldwide. The incidence of esophageal adenocarcinoma has increased rapidly over the last two decades, with a growth rate of 350% in males and whites between 1974 and 1994. The current increase rate in the incidence of esophageal adenocarcinoma exceeds that of any other cancers, including melanoma, lymphoma and small cell lung cancer. Today it is the third digestive cancer in frequency and one of the top ten causes of cancer in the world. During the same period, the incidence of squamous cell carcinoma of the esophagus decreased. Although 30 years ago the esophageal adenocarcinoma had low malignancy, currently over 5,000 new cases are found only in the UK. The reason for this rapid change in the epidemiology of esophageal cancer in Romania is still unknown.

The diagnosis of esophageal adenocarcinoma describes a poor prognosis, but closely related to the tumor stage. Identification of the cancer in an early stage enables a rate of 83-90% for the 5 years survival, while its diagnosis in a late stage allows only 10-15% for the 5 years survival. Barrett's esophagus is present as premalignant lesions in most cases of esophageal adenocarcinoma. Prospective studies carried out during 1990-1995 showed an increased incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus.

Barrett metaplasia is an acquired condition, the most common cause of which is gastroesophageal reflux. Barrett's esophagus was encountered in 10-15% of patients referred for gastro-oesophageal reflux disease. Thus, gastroesophageal reflux disease is a risk factor for esophageal adenocarcinoma. The duration and intensity of reflux symptoms are directly proportional to the occurrence of Barrett's esophagus and adenocarcinoma.

Given the lack of data on the natural history of Barrett's esophagus, on the rates of progression to cancer, on the risk factors involved in the pathogenesis and malignant transformation, there is no consensus among gastroenterologists on the time of initiating the screening, on the optimal surveillance intervals along the diagnosis of Barrett metaplasia has been established, and also on the on management of dysplasia.

MATERIAL AND METHOD

Our study was conducted at the University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Department of Gastroenterology and Research Center for Gastroenterology and Hepatology of Craiova between November 2007 and June 2011. We conducted a prospective longitudinal observational study, on 118 patients with typical symptoms of reflux esophagitis

eligible to perform upper GI endoscopy necessary for the early diagnosis of Barrett's esophagus.

The study included two groups of patients, a main lot for which we tested the ability of different imaging techniques (white light endoscopy, autofluorescence and narrow band endoscopy) to identify premalignant epithelial lesions. The second group, a subset of the first, included patients with a diagnosis confirmed by histopathology. It served to identify the capacity of narrow band light endoscopy to characterize the previously identified lesions.

The patient selection criteria were practically the Barrett esophagus screening criteria recommended by the American Society of Gastroenterological Endoscopy. Although there is no generally valid consensus accepted for screening patients, endoscopy is recommended to be performed on male patients aged over 50, with frequent esophageal reflux episodes (several times a week), nocturnal episodes and chronic esophageal reflux disease, lasting for more than 5 years. Based on these recommendations we decided to include in the study patients aged over 50 with gastroesophageal reflux episodes with a length of more than 6 months, frequent episodes, more than 3 / week and patients with nocturnal episodes.

Biopsy was performed during classic digestive endoscopy examination according to the Seattle protocol and during narrowband and autofluorescence examination in areas labeled as suspicious. To compare the accuracy of the white light endoscopy with random sampling biopsies and the NBI and AFI technique, targeted biopsies were performed, from suspicious regions and also randomly, from 2 to 2 cm in four quadrants, in patients that did not present dysplasia, respectively from 1 to 1 cm in patients who were identified with dysplastic areas. All biopsies were taken using a standard biopsy forceps and then placed in containers that contained a 10% formalin solution.

The subgroup consisted of 46 patients with histopathologically confirmed Barrett's esophagus, subpopulation of the main lot. The purpose of the examination was to compare the accuracy of modern imaging techniques such as NBI in assessing previously identified lesions. As in the case of the main group, the histopathological examination of the biopsy piece was the standard against which results were compared.

RESULTS AND CONCLUSIONS

The average age of patients was 56 years (54,9757- 58.0000, 95% CI, P <0.0001). Most patients were aged between 50-59 (55 representatives), followed by the range 60-69 years (37 representatives). In terms of gender distribution, the overwhelming majority was represented by males, for whom the frequency is more than 2 times higher than in women (82 patients vs. 36).

The patients were examined by classic, white light endoscopy and through the AFI and NBI technique. Biopsy fragments were obtained and were used to establish the diagnosis. After examining the lot was found no injuries in a number of 15 patients, reflux

esophagitis lesions in a number of 53 patients, stenosis or esophageal ulcers in 2 patients. Barrett's esophagus was identified in a number of 46 patients, their share in the study group being of 44.92%. We identified esophageal cancer in 2 patients.

The registered symptomatology had a broad spectrum, from chest pain to swallowing, heartburn, acid regurgitation and vomiting. Although no symptoms stood out clearly, heartburn and acid regurgitation symptoms were most frequently mentioned. Statistically, heartburn was present in most patients ($n = 91.36\%$), followed by acid regurgitation ($n = 78.2\%$). The frequency of symptomatic episodes correlates with the degree of esophageal lesions progress. The presence of symptoms at least once a week was associated with an odds ratio of 3.9900 (1.5307 to 10.4005) for the occurrence of EB. For patients who accuses two or more symptomatic episodes per week we notice an increase in the probability of the presence of EB (OR = 5.6000 (1,7008 - 18,438)). By comparing the likelihood of EB lesions with the ER, we note that if for patients with not more than one episode per week the risk is similar in both groups following that in those with more frequent symptomatology (more than 2 times / week) the risk for the first category increases. Symptom score was similar in patients with ER and those with of EB, with an average value for the first category and the second.

The subgroup of patients with Barrett's esophagus was composed of patients who had confirmed lesions, comprising a number of 46 representatives. The average age was 63 years, with the lowest value 43, and the highest value 69 years. Most were aged between 61-70 years (25 patients), followed by the range 51-60 years (18 patients). EB lesions were found particularly in males, with a male / female ratio of approximately 2:1 (69,07 vs. 30,43).

Of all patients identified with EB, EBSL was identified in 21 patients and EBSS in 25 patients. Most patients presented EBSS, their frequency being of 54% compared to only 46% for EBSL.

Most patients who had Barrett's esophagus lesions were overweight patients. A total of 40 patients, accounting for 87% of the total lot with Barrett's esophagus, had a BMI of more than 30.

A significant percentage had hiatal hernia. Of all patients confirmed as having EB lesions, 62% were identified with hiatal hernia.

Identifying the presence of *Helicobacter pylori* showed a lower presence in patients with EB.

Upper gastrointestinal endoscopy is the most widely used and controversial method, in conjunction with the histological examination of the biopsy piece, for Barrett's esophagus diagnosis. It directs the examiner to areas requiring biopsy. Together with the histological examination of the biopsy fragment, it is the golden method for diagnosing Barrett's esophagus. Gastroenterology guidelines recommended endoscopy and histological

examination of the biopsy fragment taken directly from visible lesions or through random biopsies in four cardinal points at every 2 cm. of the Barrett segment according to the Seattle protocol.

WHITE LIGHT ENDOSCOPY

In the case of conventional upper gastrointestinal endoscopy, the per lesion analysis showed a sensitivity and specificity of 45.06% (40.48% - 49.71%) and 54.86% (51.06% - 58.62%). The calculated positive predictive value and negative predictive value had a value of 40.31% (36.06% - 44.66%) and 59.62% (55.69% - 63.47%). The per patient analysis showed a positive predictive value of 60.78% (46.11% - 74.15%) and a negative predictive value of 77.61% (65.77% - 86.89%). The classical upper endoscopy had a sensitivity of 67.39% (51.98% - 80.46%) and specificity of 72,22% (60.41% - 82.13%). The major limitation of this examination method of is primarily the poor accuracy in identifying early stages, and the lack of a grading system for endoscopically identified visual changes.

AUTOFLUORESCENCE IMAGING

Autofluorescence endoscopy is based on the detection of natural tissue autofluorescence emitted by endogenous molecules called fluorophores. Fluorophores include collagen fibers, flavin and porphyrins. A short wavelength light beam causes the excitation of fluorophores emitting a wide range light wave. Fluorescence varies depending on the concentration and spatial distribution of fluorophores, on the metabolic status. Autofluorescence endoscopy is now used to identify both Barrett's esophagus lesions as well as esophageal adenocarcinoma and premalignant lesions. The per lesion analysis showed therefore a positive predictive value of 59.13% (54.69% - 63.45%), a negative predictive value of 94.03% (90.83% - 96.36%), respectively a sensitivity of 94.01% (90.80% - 96.35%) and specificity of 59.21% (54.78% - 63.53%). The statistical calculation indicates, the per patient analysis, a sensitivity of 95.65% (85.16% - 99.47%) and a specificity of 59.72% (47.50% - 71.12%). The positive predictive value, respectively the negative predictive one was of 60.27% (48.14% - 71.55%) and 95.56% (84.85% - 99.46%). Autofluorescence endoscopy proved to be a very sensitive method for detecting the Barrett lesions (95.70%), detecting about 29% more lesions than the classical white light endoscopy. The main disadvantage of autofluorescence examination is the low specificity and consecutively a decreased positive predictive value due to the large number of false positives, which is why this exploratory method has a limited value for clinical practice.

NARROW BAND ENDOSCOPY

Narrow band endoscopy is a recently put into practice technique that combines high resolution endoscopy with contrast techniques without using contrast agents. It was described for the first time in 2004(57). NBI is based on the principle that different wavelengths light has different degrees of mucosa permeability. Short wavelength blue light penetrates only the surface layers, while greater wavelength penetrates deeper layers.

The first aspect followed by us was the ability of NBI endoscopy to identify Barrett's esophagus lesions. The per lesion analysis showed a sensitivity of 58.68% (53.04% - 64.15%) and a specificity of 94.65% (92.32% - 96.45%). The positive predictive value and negative predictive values ranged at 87.32% (82.10% - 91.48%) and respectively 78.49% (75.01% - 81.69%). The per patient analysis, taking into account the most advanced lesion identified in each patient, showed values of 86.96% (73.74% - 95.06%) for sensitivity, of 98.59% (92.40% - 99.96%) for specificity, with a positive predictive value of 97.56% (87.14% - 99.94%) and a negative one of 92.11% (83.60% - 97.05%). We obtained a positive predictive value superior to the autofluorescence endoscopy, but with a lower negative predictive value. Thus, although specificity is high, the sensitivity is lower in the case of NBI endoscopy as against AFI examination.

The main benefit of narrow band magnification exploring is the good view of the mucosal and vascular pattern. The value of this method is reduced if we refer only to the ability to identify suspicious lesions. Instead, if we refer to the ability to identify lesions, its value increases exponentially.

Of the 46 patients previously diagnosed with Barrett's esophagus, the NBI examination could not be conducted for 2 patients. The per patient analysis of vascular pattern identified the presence of columnar epithelium in a number of 10 patients (22.7%), intestinal metaplasia in 23 patients (52.3%), early and high-grade dysplasia in a number of 8 (18.2%) and 3 (6.8%) patients. Following the narrow-band examination, we identified honeycomb changes in 6 patients (13.6%), cluster in 18 patients (40.9%), coiled in 13 patients (29.5%), DNA-like and irregular in 6 (13.6%) and respectively in 1 patient (2.3%). We can thus observe that most studied patients showed a cluster type aspect followed by the spiral type. There was a correlation between the appearance of the vascular structure described in the NBI examination and the evolutionary stage of the disease. Although there is no exact correlation between the histological type and the vascular aspect, the conclusion drawn is that the advanced stages of Barrett's esophagus, the dysplastic stages, may be suggested by the irregular vasculature. In addition, even the initial stages can be easily identified based on the appearance of the vascular pattern.

After the mucosal pattern analysis we found that most patients had a cerebriform-type appearance - 12 patients (27.3%), followed by long straight and villous type with 8 patients for each (each with 25%). The remaining patients had an irregular aspect type, 7 patients (15.9%) respectively round-oval, 3 patients (6.8%). Early dysplasia presented a cerebriform-type pattern in 4 cases, followed by the irregular one in 3 cases and the villous one with 1 representative. We note in this case that as the pattern layout lesions are progressing, there is an increased frequency of cerebriform or irregular aspect. Patients with high-grade dysplasia showed an irregular or cerebriform pattern type.

TRIMODAL IMAGING

The tri-modal exploration is the most modern investigative technique for premalignant lesions in the upper digestive tract. The need to introduce it resulted from the fact that, until now, there is no complete investigation method, showing both a high sensitivity and specificity. This method consists of a combination of the three methods, classic light endoscopy, autofluorescence and narrowband, showing the highest sensitivity and specificity levels. For this purpose we use the classical upper digestive endoscopy and autofluorescence to identify "*red flag*" areas, and narrow-band magnification to characterize the identified lesions, taking advantage of the high specificity of the latter. The exploration sensitivity and specificity values were 95.65% (85.16% - 99.47%) respectively 98.59% (92.40% - 99.96%). The positive predictive value was of 97.78% (88.23% - 99.94%), and the negative one of 97.22% (90.32% - 99.66%). We note, therefore, that the tri-modal exploration combines the advantages of each exploring technique. It has a high sensitivity, thanks to autofluorescence endoscopy, which has a high capacity for detecting the suspicious "*red flag*" areas, and a high specificity due to the narrow band, a method with a high discriminatory power.